

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-99048

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)4月30日

C 07 C 143/78
C 07 D 213/71
295/187188-4H
6971-4C

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全41頁)

⑮ 発明の名称 アリールスルホンアミド型の化合物

⑯ 特 願 昭62-247738

⑰ 出 願 昭57(1982)6月16日

⑱ 特 願 昭57-103672の分割

優先権主張 ⑳ 1981年6月16日㉑ フランス(FR)㉒ 81 11858

㉓ 発 明 者 パトリック・シヨアイ フランス国、75016・パリ、クール・ジャスミン、7

㉔ 発 明 者 ピエール・ロジェ フランス国、78423・モンチニー・レ・ブルトヌー、リ
ユ・ポール・ヴァレリー、6㉕ 出 願 人 デ・エル・オ・ベ・ フランス国、75008・パリ、アブニユ・マティニオン、10
イ・セ(ソシエテ・シ
ビル)㉖ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外1名
最終頁に続く

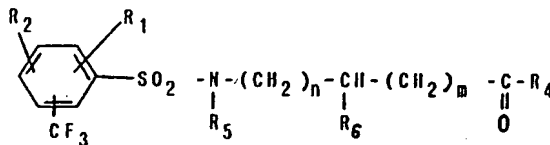
明 細 書

1. 発明の名称

アリールスルホンアミド型の化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 次式



〔式中、

R₁ および R₂ は同一かまたは異なり、水素、ハ
ロゲン、-NO₂、-NH₂、-CF₃、1~6
個の炭素原子を有するアルキル、または1~6個
の炭素原子を有するアルコキシを表わし、

n + m + 1 は 3~11であり、

R₅ 及び R₆ は同一かまたは異なり、水素原子、
1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基、また
は7乃至9個の炭素原子を有するアラルキル基を

表わし、

R₄ はヒドロキシ基、基OR₇ (式中、R₇ は1
乃至6個の炭素原子を有するアルキル基である)、
または基N-R₈ (式中、R₈ 及びR₉ は同一で
R₉

あるか或いは異なり、水素原子、1乃至6個、好
ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル
基を表わし、或いはR₈ とR₉ とが窒素と共に一
緒になって5又は6員の窒素含有複素環基、特に
ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピロール
又はピロリン基を表わす]

に相当する化合物。

㉗ R₁ および R₂ が同一かまたは異なり、水素、
ハロゲン、NO₂、NH₂、1~4個の炭素原子
を有するアルキル、または1~4個の炭素原子を
有するアルコキシを表わし、n + m + 1 が3、5
または10であり、R₅ および R₆ が各々、水素、

1～4個の炭素原子を有するアルキル、または7～9個の炭素原子を有するアラルキルであり、 R_4 がヒドロキシまたは OR_7 (R_7 は1～4個の炭素原子を有するアルキル)を表わすことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(C) R_1 および R_2 が同一かまたは異なり、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、1～6個の炭素原子を有するアルキル、または1～6個の炭素原子を有するアルコキシを表わすことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(D) R_5 又は R_6 の一つが水素であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(E) R_5 が水素であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

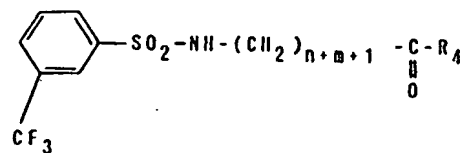
(F) R_1 および R_6 が水素であることを特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の化合物。

(G) R_1 および R_2 が水素であることを特徴とする

る特許請求の範囲第5項に記載の化合物。

例 R_1 、 R_2 および R_6 が水素であることを特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の化合物。

(例) 式



[式中、 $n+m+1$ は3～11の整数であり、 R_4 はヒドロキシまたは1～6個の炭素原子を有するアルコキシである]に相当することを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(例) $n+m+1$ が3、5または10であることを特徴とする特許請求の範囲第9項に記載の化合物。

(例) $n+m+1$ が3であり、 R_4 がヒドロキシであることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の化合物。

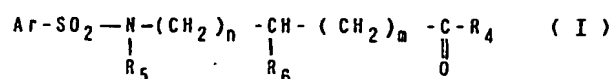
3. 発明の詳細な説明

本発明は脂質調節作用を有し、アリールスルホンアミド型の基本構造を持つ化合物又はこれら化合物の生理学的に許容され得る塩を有効成分として含む新規の薬剤に係る。

以後「薬剤 (medicaments)」なる用語は、以下で規定されている如き化合物の少なくとも一種類を、薬剤として許容され得る媒質 (ベヒクル) と共に含むあらゆる種類の薬物組成物を意味するものとする。

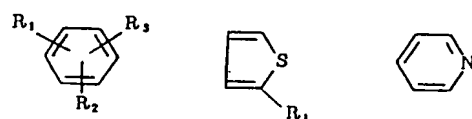
また本発明は上記薬剤ならびにその場の製造方法にも係る。

本発明の薬剤は一般式、



で示されることを特徴とするものである。

該式中、 Ar は以下の環、



の中の1つを表わし、

— R_1 、 R_2 、 R_3 は互に同一であるがもしくは異なり、水素原子、ハロゲン原子、 NO_2 基、 NH_2 基、 CF_3 基、炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基、炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルコキシ基、酸基、炭素原子を2乃至7個好ましくは2乃至5個有するエステル基、を表わし、

— $n+m+1$ は3乃至11であり、好ましくは3、5又は10に等しく、ただし、 Ar がアリール基であって、かつその中の R_1 、 R_2 、 R_3 基の少なくとも1つが CF_3 基である場合には、 $n+m+$

1 は 1 乃至 11 であり、

— R_5 及び R_6 は 夫々 別個に、水素原子、1 乃至 6 個 好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基、7 乃至 9 個の炭素原子を有するアラルキル基、を表わし、

— R_4 は ヒドロキシ基、

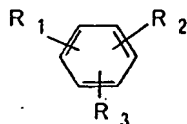
基 OR_7 [式中 R_7 は 1 乃至 6 個 好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基]、

基 $N-R_8$ 基 [式中 R_8 及び R_9 は 全く 同一で R_9

あるか又は異なり、水素原子、1 乃至 6 個 好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R_8 と R_9 がこれらが結合している窒素と共に 5 又は 6 員の含窒素複素環基、特にピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基又はピロリン基を形成する] を表わす。

ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R_8 と R_9 がこれらが結合している窒素と共に 5 又は 6 員の含窒素複素環基、特にピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基又はピロリン基を形成する] を表わす。

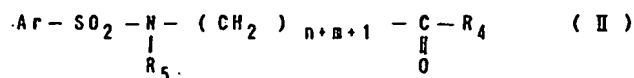
本発明による好ましい薬剤は、式 (I) 中の A_1 が式



の置換ベンゼン核を表わし、 R_1 、 R_2 及び R_3 が前述の意味を表わすという条件をみたす薬剤である。

以後、 A_1 をもって、式

本発明の好ましい 1 群の薬剤は、 R_6 が水素原子を表わす場合の一般式 (I) を有する化合物を含む薬剤である。このような化合物は次の一般式、



で示される。

該式中、 $n+m+1$ は 3 乃至 11 であり、好ましくは 3、5 又は 10 に等しく、

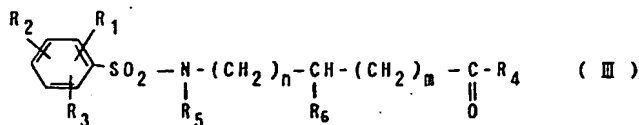
— R_5 は炭素原子を 1 乃至 6 個 好ましくは 1 乃至 4 個有するアルキル基、炭素原子を 7 乃至 9 個有するアラルキル基を表わし、

— R_4 は、ヒドロキシ基、

基 OR_7 [式中 R_7 は炭素原子を 1 乃至 6 個 好ましくは 1 乃至 4 個有するアルキル基]、

基 $N-R_8$ 基 [式中 R_8 及び R_9 は 全く 同一で R_9

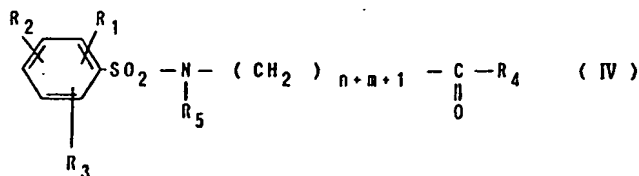
あるか又は互に異なり、水素原子、1 乃至 6 個 好



[式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は 前述の定義に従い、 $n+m+1$ は 3 乃至 11 であり、好ましくは 3、5 又は 10 に等しい]

で示される 1 グループの化合物及びこの化合物を含む薬剤全部を表わすこととする。

該グループ A_1 中好ましい化合物は、 R_6 が水素である化合物であり、これは次式 (IV)

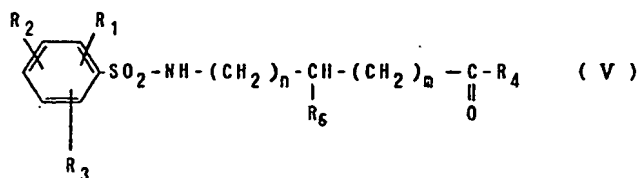


で示される。

本発明の薬剤のなかで別の好ましいグループの薬剤は、式 (III) 中の R_1 、 R_2 及び R_3 が前述

の定義に従い、 R_5 が水素を表わす薬剤である。

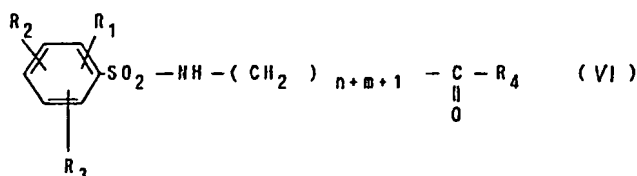
このような薬剤は即ち次式(V)



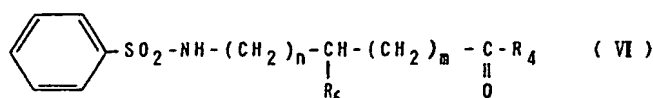
で示される。

以後、 A_2 をもって、式(V)で示される1グループの全ての化合物及びこの化合物を含む薬剤を表わす。

グループ A_1 及び A_2 中好ましい化合物は次式(VI)

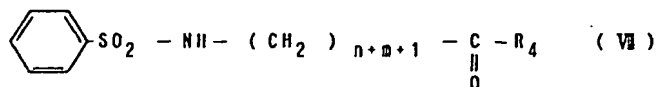


で示される化合物である。



で示される化合物及び薬剤は、以後 B_2 として表わされるグループを形成する。

該グループ B_2 中の好ましい化合物は、 R_6 が水素である化合物である。このような化合物は次式(VII)



で示される。

前述の如く定義されたグループ B_1 では好ましい薬剤は NO_2 、 NH_2 、 OCH_3 、 CH_3 、 CF_3 、ハロゲン原子、特に塩素から選択された3個の基によってベンゼン核が置換された場合の式(V又はVI)で示される薬剤により構成されている。

本発明の好ましい1グループの薬剤は、式(V)

中の R_1 、 R_2 、 R_3 が全て水素原子を表わすか又はいずれも水素とは異なり、ハロゲン原子、 NO_2 基、 NH_2 基、 CF_3 基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルコキシ基、酸基、2乃至7個好ましくは2乃至5個の炭素原子を有するエステル基、から選択された薬剤である。

R_1 、 R_2 及び R_3 が3つとも水素ではない場合の、式(V)及び(VI)で示される化合物及びこれを含む薬剤は以後 B_1 で表わす。

該グループ B_1 中の好ましい化合物は、 R_6 が水素である化合物である。

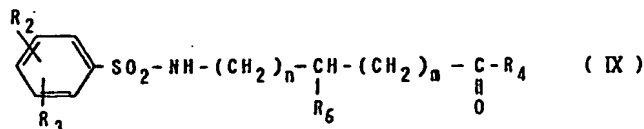
芳香核の置換基が全て水素である場合の式(V)の薬剤、即ち次式(VI)

該薬剤グループを以後 E_1 で示す。

R_1 、 R_2 及び R_3 がいずれも水素ではない場合の式(V)で示される好ましいグループは、 R_1 、 R_2 及び R_3 が全てメトキシ基であるグループにより構成されている。このグループを以後 E_2 で示す。

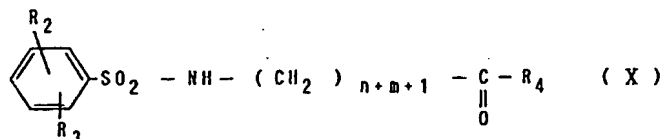
該グループ A_2 の薬剤の中好ましい薬剤は、式(V)中の R_1 が水素原子を表わし、 R_2 及び R_3 がハロゲン原子、 NO_2 基、 NH_2 基、 CF_3 基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルコキシ基、酸基、2乃至7個好ましくは2乃至5個の炭素原子を有するエステル基、を表わす薬剤である。

このような薬剤はその芳香族核が2個の置換基を有しており、次式(IX)



〔式中 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_6 は前記定義に従う〕で示され、以後 G_1 として表わされるグループを形成する。

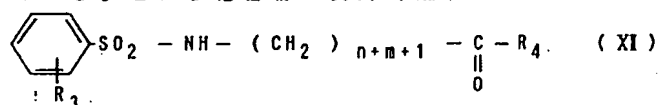
該グループ G_1 中の好ましい薬剤は、式



〔式中 $n+m+1$ は3乃至11であり、好ましくは3、5又は10に等しく R_2 、 R_3 及び R_4 は前記定義に従う〕で示される薬剤である。

前記グループ G_1 中の好ましい薬剤は、ベンゼン核が NO_2 、 NH_2 、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 及びハロゲン特に塩素より選択された2つの基で置換されている薬剤である。

物は、 R_6 が水素原子を表わす化合物で構成されている。これら化合物は次式 (XI)



で示される。

前記グループ H_1 の中好ましい薬剤は、 NO_2 、 NH_2 、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、ハロゲン原子、そして特に塩素から選択された基でベンゼン核がモノ置換された薬剤である。

該薬剤グループは以後 H_2 で表わされる。

本発明による別の好ましいグループの薬剤は、グループ A_2 の薬剤のうちで、 NO_2 、 NH_2 、 CH_3 又は OCH_3 から選択された置換基をベンゼン核のパラ位に有する薬剤である。

該グループを以後 K で表わすことにする。

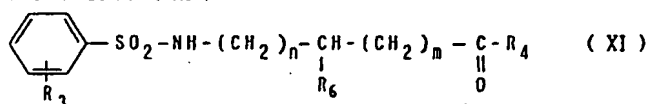
本発明の別の好ましい具体例において別の好ましいグループの薬剤は、グループ A_2 の薬剤のう

該薬剤グループは以後 G_2 として表わされる。

グループ A_2 の薬剤中好ましい薬剤は、式 (V)

中の R_1 及び R_2 が双方共水素原子を表わし、 R_3 がハロゲン原子、 NO_2 基、 NH_2 基、 CF_3 基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルコキシ基、2乃至7個好ましくは2乃至5個の炭素原子を有するエステル基、を表わす薬剤である。

このような薬剤はその芳香核がモノ置換されており、次式 (XI)



〔式中 R_3 は前記定義に従う〕

で示され、以後 H_1 として表わされるグループを形成する。

該グループ H_1 の中本発明による好ましい化合

ちで NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、ハロゲン原子特に塩素から選択された置換基をベンゼン核のメタ位に有する薬剤である。

該薬剤のグループを以後 L で表わす。

前述のグループ A_2 の中別の好ましい薬剤は、ベンゼン核のオルト位が OCH_3 基により置換された薬剤である。

該薬剤グループを以後 M で表わす。

前述のグループ B_1 及び E_1 でのなかで好ましい本発明の薬剤は、芳香核が

- NO_2 又は NH_2 から選択されたいずれか1つの基によりパラ位で、
- ハロゲン特に塩素によりメタ位で（置換されたオルトとパラの間には含まれないメタ位で）、
- 且つ、 OCH_3 基によりオルト位で夫々トリ置換された薬剤である。

該薬劑グループを以後 N で表わす。

本発明による更に別の好ましい薬剤は、ベンゼン核基が

- NH_2 基、 NO_2 基、ハロゲン原子特に塩素のいずれかによりパラ位で、
 - 且つ、 NH_2 基、 NO_2 基、ハロゲン原子特に塩素によりメタ位で、
 - 又は、 OCH_3 基によりオルト位で
- 夫々二置換されたグループ G_1 及び G_2 の薬剤である。

該グループを以後 S で表わす。

該グループ S に属する薬剤の中、パラ位及びメ
タ位で二置換されたものは以後グループ S₁ で示
す。

グループ S に属する薬剤の中、パラ位及びオルト位で二置換されたものは以後グループ S₂ で示す。

る]、

- $$\text{—基 N—} \begin{array}{l} R_8 \\ \diagdown \\ R_9 \end{array} \quad (\text{式中 } R_8 \text{ 及び } R_9 \text{ は全く同一})$$

であるか又は互に異なり、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R_8 と R_9 がこれらと結合している窒素と共に5又は6員の含窒素複素環基、特にピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基、もしくはピロリン基を形成する]

を表わし、

$n + m + 1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3, 5
又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D_1 で示す。

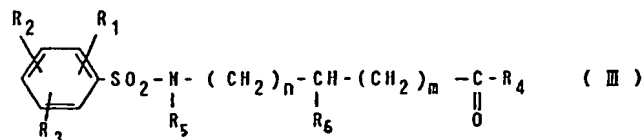
グループ D₁ のなかで好ましい本発明の薬剤は、
R₆ が水素を表わす薬剤である。

本發明による更に別の好ましい変形は、式 (V)

本発明による別の好ましい薬剤は、ベンゼン核がパラ位で NO_2 基、 NH_2 基、 CH_3 基、 OCH_3 基、ハロゲン原子特に塩素によりモノ置換されているか、又はメタ位で NO_2 基もしくは CF_3 基によりモノ置換されているグループ H_1 及び H_2 の薬剤である。

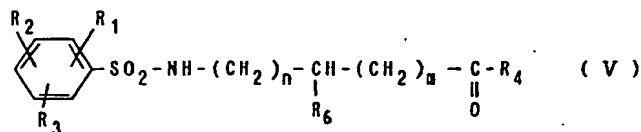
該薬剤グループを以後下で表わす。

本発明による更に別の好ましい薬剤は式(Ⅲ)



で示される薬剤であるが、この場合は式中の置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 の少なくとも1つが CF_3 基を表わし、 R_4 が

- ーヒドロキシ基、
ー基OR₇【式中R₇は炭素原子を1乃至6個
好ましくは1乃至4個有するアルキル基であ



で示される 1 グループの薬剤であり、式 (V) 中、

- 置換基 R_1, R_2, R_3 の少なくとも1つが CF_3 を表わし、
- R_4 がヒドロキシ基、

基 OR_7 [式中 R_7 は炭素原子を 1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個有するアルキル基である]、

$$\text{基 } N - \begin{array}{c} R_8 \\ | \\ R_9 \end{array} \quad [\text{式中 } R_8 \text{ 及び } R_9 \text{ は全く}]$$

同一であるか又は互いに異なり、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R_8 と R_9 がこれらと結合している窒素と共に5又は6個の含

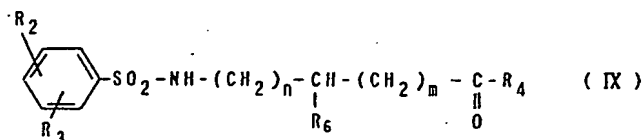
窒素複素環基、特に、ピペリジノ基、
モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロー
ル基もしくはピロリン基を形成する]
を表わし、

— $n + m + 1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3、
5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D_2 で表わす。

グループ D_2 の中、更に好ましい本発明の薬剤
は、 R_6 が水素原子を表わす薬剤である。

本発明による別の好ましい薬剤は式 (IX)



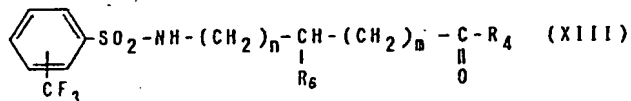
で示される 1 グループの薬剤であり、式中、

— R_2 又は R_3 の中少なくとも一方が基 CF_3
を表わし、

— R_4 がヒドロキシ基、

グループ D_3 の中、更に好ましい本発明の薬剤
は、 R_6 が水素原子である薬剤である。

本発明による別の好ましい薬剤は式 (XIII)



で示される薬剤である。該式 (XIII) 中、

— R_4 はヒドロキシ基、

基 OR_7 [式中 R_7 は炭素原子を 1 乃
至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個有するア
ルキル基]、

基 N---R_8 [式中 R_8 及び R_9 は全く
R₉

同一であるか又は互いに異なり、水素
原子、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4
個の炭素原子を有するアルキル基を表
わすか、又は R_8 と R_9 が窒素と共に
5 又は 6 員の含窒素複素環基、特に、

基 OR_7 [式中 R_7 は炭素原子を 1 乃
至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個有するア
ルキル基である]、

基 N---R_8 [式中 R_8 及び R_9 は全く
R₉

同一であるか又は互いに異なり、水素
原子、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4
個の炭素原子を有するアルキル基を表
わすか、又は R_8 と R_9 がこれらに結
合している窒素と共に 5 又は 6 員の含
窒素複素環基、特に、ピペリジノ基、
モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロー
ル基もしくはピロリン基を形成する]
を表わし、

— $n + m + 1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3、
5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D_3 で表わす。

ピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリ
ジノ基、ピロール基もしくはピロリン
基を形成する]を表わし、

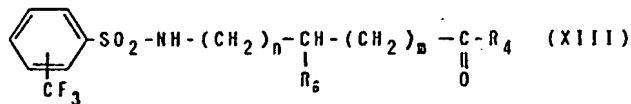
— $n + m + 1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3、
5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループは以後 D_4 で示される。

グループ D_4 中、更に好ましい本発明の薬剤は、

R_6 が水素原子である薬剤である。

本発明による別の好ましい薬剤は、式 (XIII)



で示される 1 グループの薬剤であり、

この式中 R_4 は OH 又は C_2H_5 を表わし、 $n +$
 $m + 1$ は 1 乃至 11 であり、好ましくは 3、5 又は
10 に等しい。

以後このグループを D_5 という。

乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素

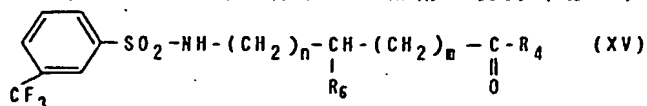
原子を有するアルキル基を表わす]

を表わし、且つ $n+m+1$ が 3, 5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D_6 で示す。

グループ D_6 中、更に好ましい本発明の薬剤は、 R_6 が水素原子である薬剤である。

本発明による別の好ましい薬剤は次式 (XV)、



で示される1グループの薬剤である。

該式 (XV) 中、

R_4 は - ヒドロキシ基、

- 基 OR_7 [式中 R_7 は炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基]、

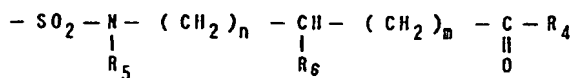
- 基 N-R_8 [式中 R_8 及び R_9 は全く同一で R_9

本発明の更に別の好ましい実施例によれば、好ましい薬剤は、式 (I) の A_r が式



で示される環である薬剤である。該環は特に硫黄に対し α 位がハロゲン、特に塩素により又はメチル基により置換されていてもよい。

該基 A_r は硫黄に対し α 位に位置する炭素原子を介して類、

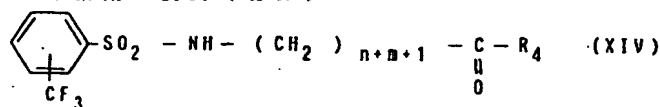


に結合しているのが好ましい。

該薬剤グループを以後 W で表わす。

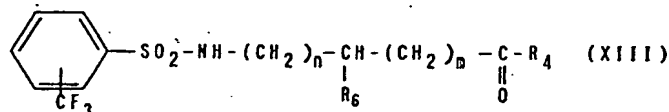
別の実施例によれば、好ましい薬剤は、式 (I) 中の A_r が式

該薬剤グループ D_5 中、更に好ましい本発明の薬剤は R_6 が水素原子である薬剤であり、このような薬剤は次式 (XIV)



で示される。

本発明による別の好ましい薬剤は、式 (XIII)



で示される1グループの薬剤であり、式中 R_4 は

- ヒドロキシ基

- 基 OR_7 [式中 R_7 は炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基]、

- 基 N-R_8 [式中 R_8 及び R_9 は全く同一で R_9

あるか又は互に異なり、水素原子、1

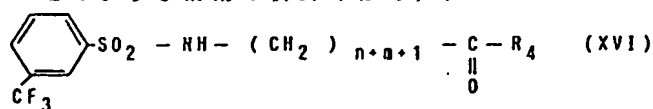
同一であるか又は互いに異なり、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R_8 と R_9 とが窒素と共に5又は6員の含窒素複素環基、特に、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基もしくはピロリン基を形成する]を表わし、

- $n+m+1$ が1乃至11であり、好ましくは3, 5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループは以後 D_7 で示される。

グループ D_7 中、更に好ましい本発明の薬剤は、 R_6 が水素原子である薬剤である。

このような薬剤は次式 (XVI)、

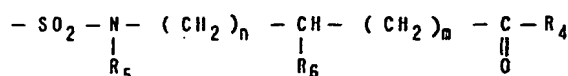


で示される。



で示される環である薬剤である。該環は CF_3 、ハロゲン特に塩素、又は1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基特にメチル基、で置換されていてもよい。

該薬剤グループでは、基 A_1 が環素に対しメタ位に位置する炭素原子を介して鎖、



に結合しているのが好ましい。

該薬剤グループは以後 X で示される。

グループ X 中、更に好ましい薬剤は R_6 が水素原子を表わす薬剤であり、これを式で示すと次のようになる。

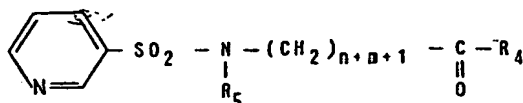
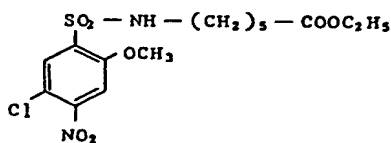
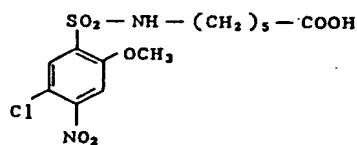
このような薬剤グループを以後 Y で示す。

グループ A 、 W 、 X 、 Y 又は Q に属する本発明の別の好ましい薬剤では、 R_4 がヒドロキシ基又は OC_2H_5 基を表わすと有利である。

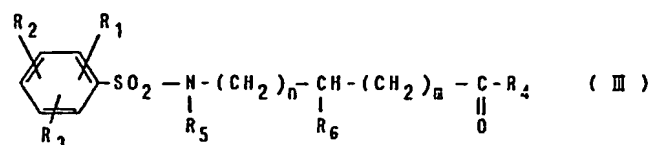
このような薬剤グループを以後 Z で表わす。

本発明は更に、活性物質として、式 (I) で示される化合物の光学異性体とこれら異性体の生理学上許容され得る塩類とを含む薬剤にも係る。

本発明による特に好ましい薬剤は以下の式で示される。



その他、 R_1 、 R_2 が水素を表わし、 R_3 がハロゲン特に塩素、 NO_2 を表わし、 R_5 が炭素原子を1乃至6個有するアルキル基特にメチル基を表わす場合の式 (III)

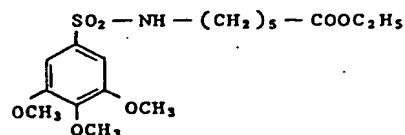
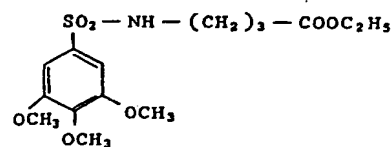
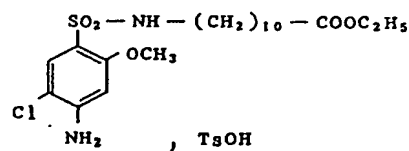
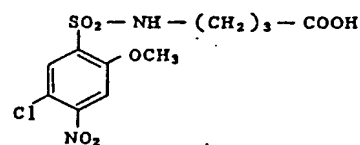


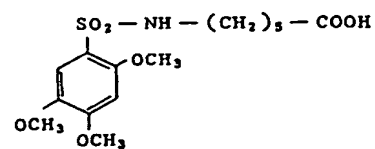
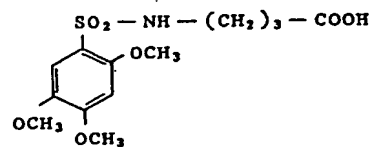
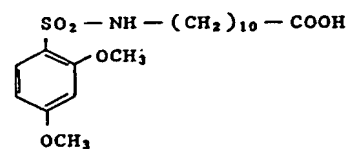
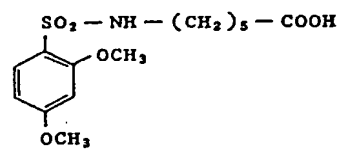
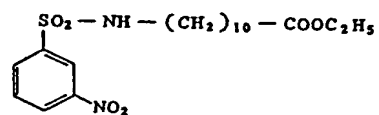
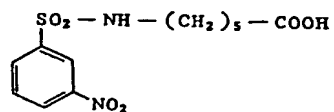
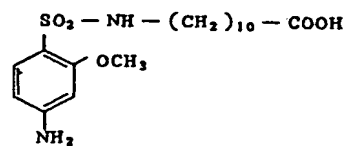
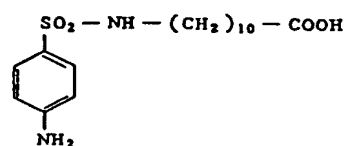
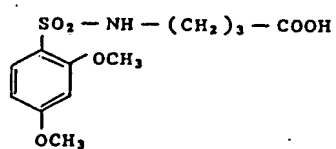
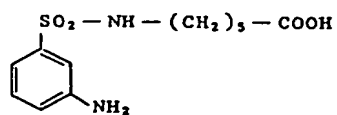
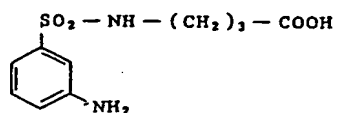
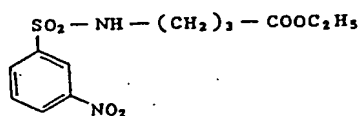
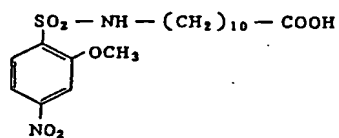
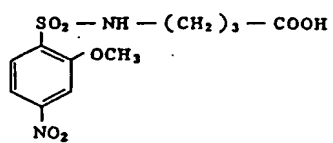
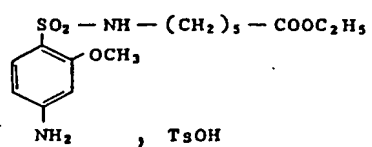
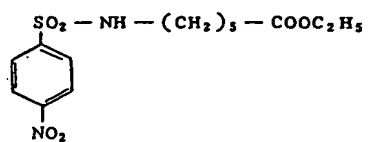
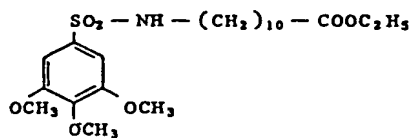
で示される1グループの薬剤も好ましい。

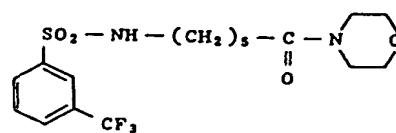
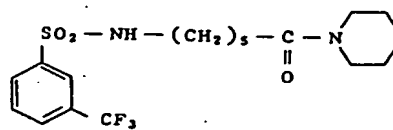
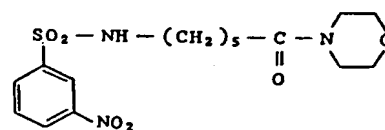
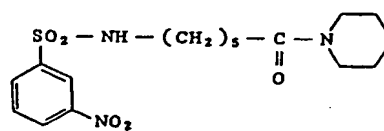
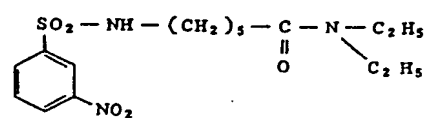
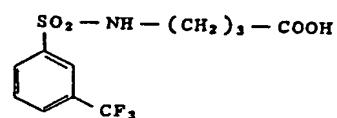
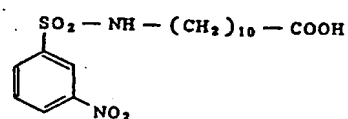
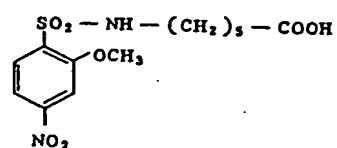
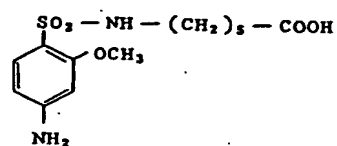
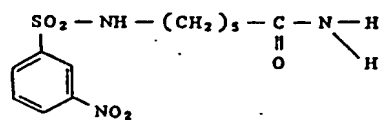
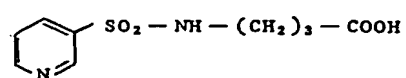
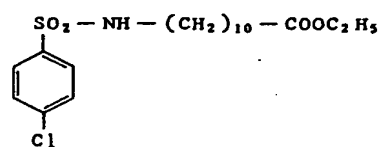
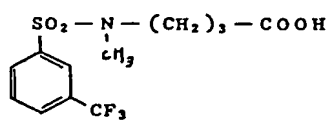
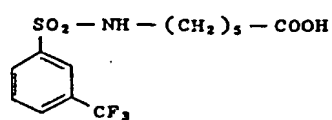
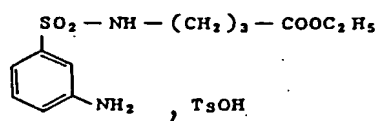
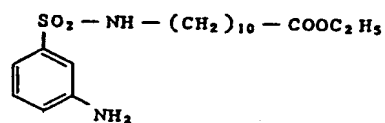
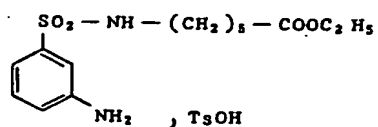
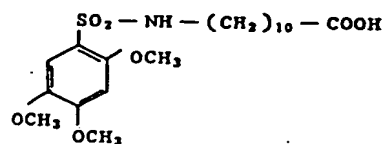
該薬剤グループは以後 Q で表わす。

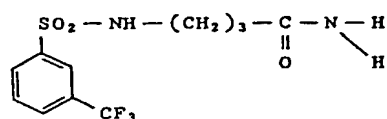
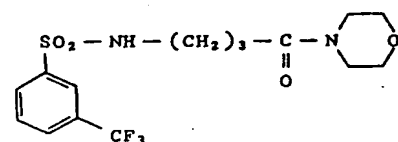
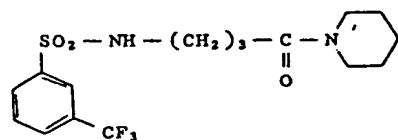
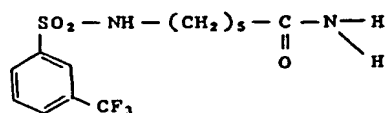
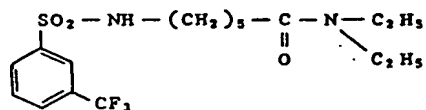
グループ Q の中、好ましい薬剤は、 R_6 が水素原子である薬剤である。

本発明による好ましい薬剤の中、グループ A_1 、 A_2 、 W 、 X 又は Q のいずれかに属するものに関しては、 n の値が3、5又は10であると有利である。







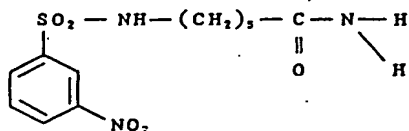
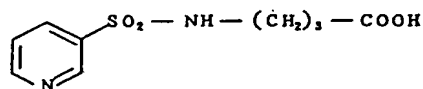
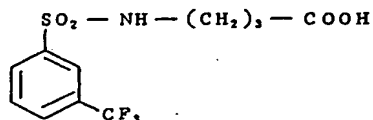


成物の成分たる化合物に相当する。

好ましい化合物の各グループは前記条件下で前述の好ましい薬剤グループに夫々対応する。

本発明の特に好ましい化合物は次式で示される。

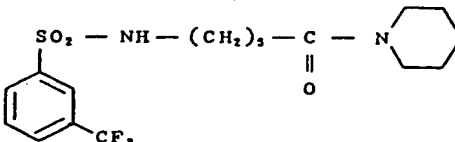
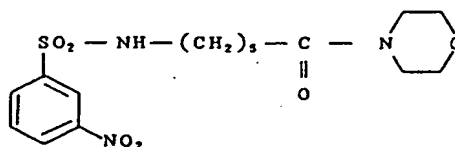
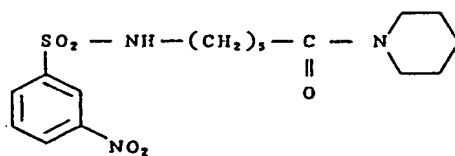
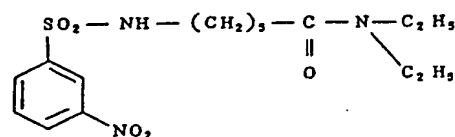
なお、表中の「n」は化合物試料番号を示す。

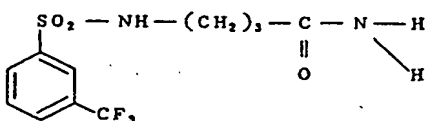
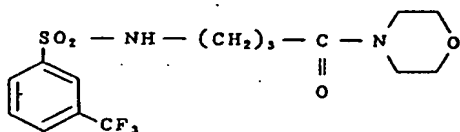
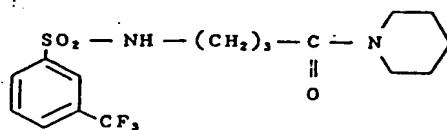
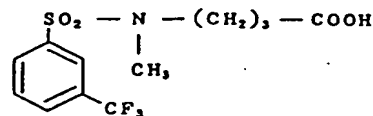
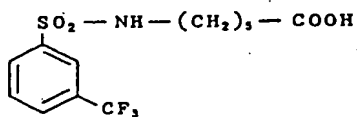
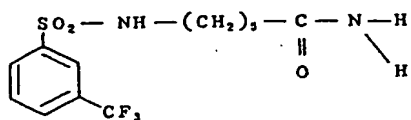
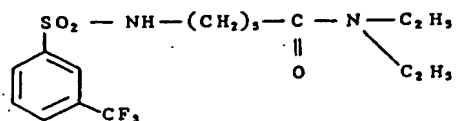
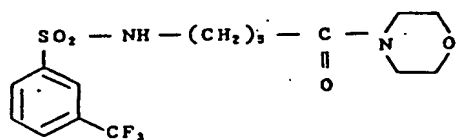


これら薬物組成物（製剤）の一部を構成する前記化合物は、Arがベンゼン核を表わし、R4がヒドロキシ基又はOR7基を表わし、3つの置換基R1、R2又はR3の少なくとも1つがCF3基を表わすという条件をみたす場合には、新規の工業生成物、すなわち新規化合物である。

従って、Arがベンゼン核を表わし、R4がヒドロキシ基又はOR7基を表わし、置換基R1、R2又はR3のいずれかがCF3基を表わすという条件をみたすものである限り、前述の各薬剤グループに対応する新規生成物は本発明の一部をなすとみなされる。

換言すれば、本発明による新規の工業生成物は、Arがベンゼン核を表わし、R4がN(R8)R9は異なり、3つの置換基R1、R2又はR3の少なくとも1つがCF3基を表わす場合の薬物組

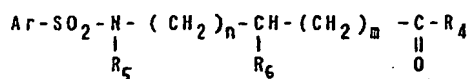




本発明による薬剤及び新規化合物の合成

以下、本発明による新規化合物の合成及び薬剤の合成について説明する。

式

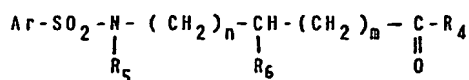


[式中、 $-\text{R}_4$ は基 OR_7 (式中 R_7 は炭素原子を1乃至6個有するアルキル基)を表わし、

$-\text{R}_5$ 及び R_6 は前述の定義に従う]

で示される薬剤、及び、

式

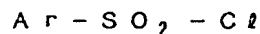


[式中、 $-\text{R}_4$ は基 OR_7 (式中 R_7 は炭素原子を1乃至6個有するアルキル基)を表わし、

$-\text{R}_5$ 及び R_6 は前述の意味を有し、ただし Ar がベンゼン核を表わす場合該核は少なくとも1つの CF_3 基で置換されている]

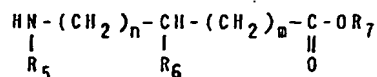
で示される新規化合物

の第一の製法(プロセス I A)では、ハロゲン化物、特に式



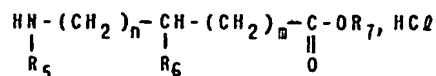
で示される適当な酸塩化物を、

式



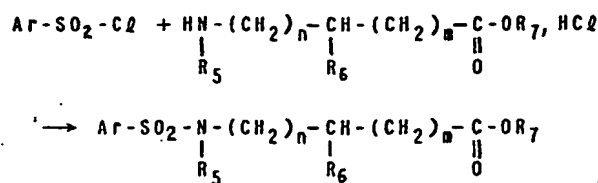
で示されるアミノエステル、

又は式



で示される該アミノエステルの塩酸塩と、

次式



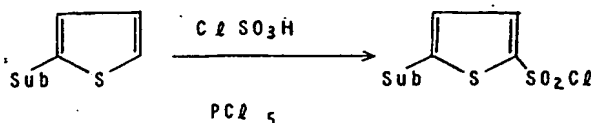
に従って反応させる。

上記式中、Ar, n, m, R₅, R₆ 及び R₇ はいずれも前述の意味を表わす。

該製法を実施する場合は次の手順に従うと有利である。

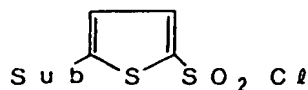
アミノ-エステル又はその塩酸塩 (2×10^{-2} モル) を無水ベンゼン (50 ml) 中、0~5℃の温度で激しく攪拌した後、トリエチルアミン (又は第三アミンタイプの他の有機塩基) を 15~20 ml 加え、5乃至10分後、酸塩化物 (2×10^{-2} モル) を、それが固体であれば少量ずつ、液体であれば一滴ずつ添加する。トリエチルアミンは過剰に加える。なぜ

HACCARONE, G. MUSUHARRA 及び G. A. TOMASELLI により開示されている如く、次式



に従い合成する。

1 群の好ましいチオフエンスルホニルクロリド類は式



[式中、Sub はハロゲン原子、1乃至3個好ましくは1個の炭素原子を有するアルキル基、特に塩素又は基 CH₃ を表わす]

で示されるチオフエンスルホニルクロリド類である。

3-ピリジンスルホニルクロリドの場合は、J.

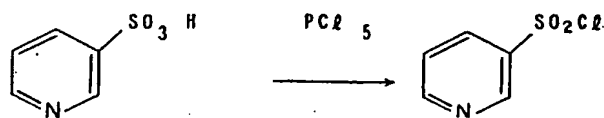
ならばこれは、アミノ酸塩酸塩を必要に応じて対応する塩基の形態に中和し得るものであり、且つまた、いずれの場合にも、ArSO₂Cl とアミノ-エステルとの縮合反応の結果生ずる塩酸を中和し得るものでもあるからである。反応媒質を漸次室温に戻し、12時間後、形成されたトリエチルアミン塩酸塩の結晶をろ過しベンゼンで洗う。該有機相を濃縮し、その後酢酸エチル (200 ml) で再度処理する。得られた溶液を希塩酸溶液及び希亜硫酸ナトリウム溶液で順次洗浄した後乾燥し、溶媒を蒸発させる。

このようにして得られた残留物は、必要であればクロマトグラフィ操作にかける。

前記酸塩化物は市販されているが、入手不可能な場合は従来の方法で合成することもできる。

例えば、2-チオフエンスルホニルクロリドの場合は、Ann. Chim. Rome, 1973年, 63, 861, で E.

Amer. Pharm. Assoc, 1948年, 37, 97で H. F. ZIENTYにより開示されている如く次式

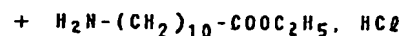
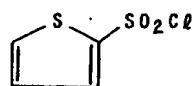


に従い合成する。

次の実施例は全般的に前述のプロセスに従う本発明の薬剤の製法を説明するものである。

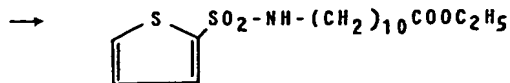
実施例 I

11-(2-チオフオン-スルホニルアミノ)ウンデカン酸エチルエステルの製造



HW-182.5

HW-265.83



HW-375.56

11-アミノウンデカン酸エチルエステルの塩酸塩 (4.5×10^{-2} モル = 11.96 g) を無水ベンゼン (100 ml) 中に導入して該塩酸塩の懸濁液を調製し、磁気により攪拌しながら氷水浴内で冷却する。5分後、これにトリエチルアミン (15 ml) を加える。10分後、無水ベンゼン (10 ml) 中のチオフエンスルホニルクロリド (4.5×10^{-2} モル = 8.6 g) を加える。

室温で一晩攪拌した後、反応媒質を戸過し (トリエチルアミン塩酸塩の結晶はベンゼンで洗浄した後除去した)、戸液を減圧下で濃縮した。5%塩酸溶液 (200 ml) の存在下残留物を酢酸エチル

(200 ml) で抽出した。次いで有機相を水、5%炭酸ナトリウム溶液、水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮した。得られた生成物をシリカH上で濃縮し、ベンゼン/酢酸エチル混合物 (9:1) で溶出した結果、所望の生成物が純粋な状態で91%の収率をもって得られた。

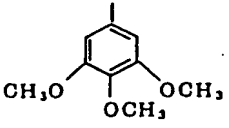
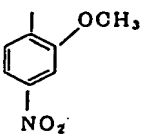
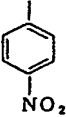
表Iに記載の薬剤及び表I'に記載の新規生成物はこのプロセスに従い生成されたものである。

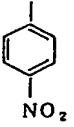
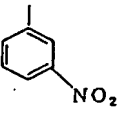

表



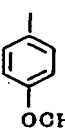
I

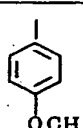
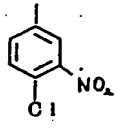

Ar-SO₂-NH-(CH₂)_{n+m+1}-C(=O)-OR₇ で示される薬剤の第1合成法

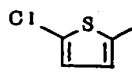
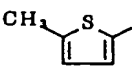

化合物試料 n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
486		3	C ₂ H ₅	110	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₇ S = 380.80	65(95)
735	"	4	"	116	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₇ S = 394.85	84
380	"	5	"	68	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₇ S = 408.86	64(55)
508	"	7	"	70	C ₁₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₇ S = 436.91	63
502	"	10	"	83	C ₂₀ H ₃₁ ClN ₂ O ₇ S = 478.99	83(97)
807	"	11	"	88	C ₂₁ H ₃₃ ClN ₂ O ₇ S = 493.03	69
1 027		3	"	94	C ₁₃ H ₂₃ NO ₇ S = 361.42	55

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
865		5	C ₂ H ₅	120	C ₁₇ H ₂₇ NO ₇ S = 389.48	40
1 028	"	10	"	77	C ₂₂ H ₃₇ NO ₇ S = 459.61	40
625		3	"	97	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₇ S = 346.36	(72)
608	"	5	"	88	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₇ S = 374.41	86
611	"	10	"	68	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₇ S = 444.55	83
623		3	"	94	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S = 316.38	(88)
563	"	5	"	83	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S = 344.39	89

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
610		10	C ₂ H ₅	71	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₆ S = 414.52	66
679		3	"	91	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S = 316.33	80
666	"	5	"	65	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S = 344.39	93
676	"	10	"	66	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₆ S = 414.52	96
737		3	"	液体	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ S = 271.34	97
750	"	5	"	"	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ S = 299.40	88
766	"	10	"	43	C ₁₈ H ₃₁ NO ₄ S = 369.53	99

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
739		3	C ₂ H ₅	49	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S = 285.37	95
752	"	5	"	47	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ S = 313.42	80
768	"	10	"	58	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄ S = 383.56	99
743		3	"	84	C ₁₂ H ₁₀ ClO ₄ S = 305.79	90
756	"	5	"	49	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₄ S = 333.85	99
728	"	10	"	60	C ₁₉ H ₃₀ ClNO ₄ S = 403.98	98
741		3	"	液体	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅ S = 301.37	99


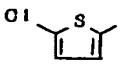
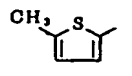

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
754		5	C ₂ H ₅	液体	C ₁₅ H ₂₃ NO ₅ S = 329.42	89
729	"	10	"	47	C ₂₀ H ₃₃ NO ₅ S = 399.56	89
745		3	"	79	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ S = 350.79	91
758	"	5	"	67	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ S = 378.55	85
772	"	10	"	68	C ₁₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₆ S = 448.98	87
784		3	"	46	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S ₂ = 277.37	94
802	"	5	"	42	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ S ₂ = 305.42	78
808	"	10	"	54	C ₁₇ H ₂₉ NO ₄ S ₂ = 375.56	91

n°	Ar	n + m + 1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
852		5	ブチル	液体	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₄ S ₂ = 367.93	72
866	"	5	C ₂ H ₅	"	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂ = 339.87	68
867	"	3	"	"	C ₁₀ H ₁₄ ClNO ₄ S ₂ = 311.68	75
853		3	"	"	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ S ₂ = 291.40	83
787	 , HCl	3	"	111	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S = 308.88	76
790	" , HCl	5	"	93	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S = 336.83	73
791	"	10	"	53	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ S = 370.62	77

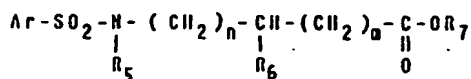
表

1'

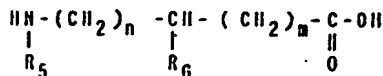
式 Ar-SO₂-NH-(CH₂)_{n+m+1}-C(=O)-OR₁ で示される化合物の第1合成法

n°	Ar	n + m + 1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
784		3	C ₂ H ₅	46	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ S ₂ = 277.37	84
802	"	5	"	42	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ S ₂ = 305.42	78
805	"	10	"	54	C ₁₇ H ₂₉ NO ₄ S ₂ = 375.56	91
852		5	ブチル	液体	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₄ S ₂ = 367.93	72
866	"	5	C ₂ H ₅	"	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂ = 339.87	68
867	"	3	"	"	C ₁₀ H ₁₄ ClNO ₄ S ₂ = 311.68	75
853		3	"	"	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ S ₂ = 291.40	83
787	 , HCl	3	"	111	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S = 309.88	76
790	" , HCl	5	"	93	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S = 336.83	73
791	"	10	"	53	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ S = 370.62	77

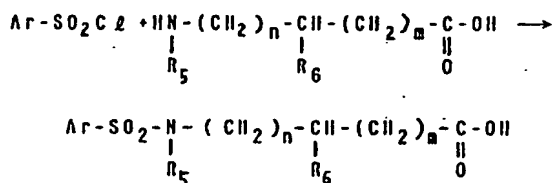
式



で示される薬剤及びこれに対応する新規化合物の第2の製法(プロセスII A)は、酸ハロゲン化物、特に適当な ArSO_2Cl を出発材料とし、これを式



で示されるアミノ酸と、次式



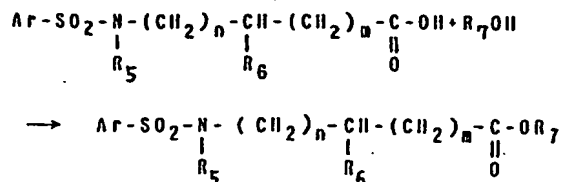
に従って反応させ、次に、得られた酸を更に式 R_7OH で示される適当なアルコール類と、次式

ジンを除去する。希塩酸の如き希酸の冷溶液を添加しpH値を3より小さくする。生成物が沈殿する場合はこれを戸過し、水で洗浄した後低級アルコール(エタノール又はメタノール)中に溶解する。必要があれば活性炭で脱色し、最後にクロマトグラフィー操作を行う。生成物が沈殿しない場合は酢酸エチル(又は同一の極性を有する他のいずれかの有機溶媒)を用いて媒質より抽出する。該抽出相を硫酸ナトリウムで乾燥し、必要であれば活性炭で脱色し、減圧下で濃縮した後クロマトグラフィー操作を行う。

該実施例の変形として、カセイソーダ水中に溶解しているアミノ酸に酸塩化物のエーテル溶液を注ぐ方法もある(HAC CHESHY, SHAH, J.A.C.S., 59, 1 116 参照)。

エステル化は次の如く実施される。

30mlの無水アルコール中に前記の酸(2×10^{-2} モ



に従って反応させることによりエステル化する方法である。

前記式中、 Ar 、 n 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前述の定義に従う。

該第2の製法は以下の手順で実施される。

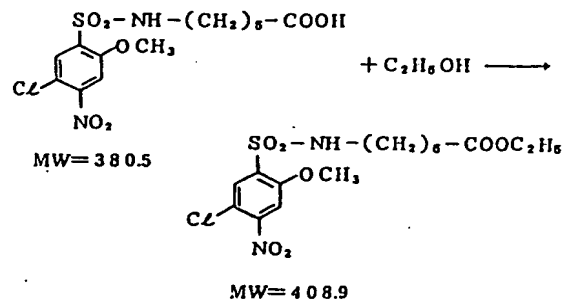
先ず次の方法により酸を調製する。アミノ酸(40mM)を、無水ピリジン又は無水2,6-ジメチルピリジンの如き無水有機塩基(15ml)中に懸濁又は溶解する。次に酸塩化物(10mM)を少量ずつ(又は一滴ずつ)加える。添加の間反応混合物を激しく攪拌し、20℃又はそれ以下の温度に維持する。次いでこれを40℃で1時間加熱し、室温で12時間攪拌する。減圧下で濃縮することによりピリ

ジンを溶解する。次に過塩素酸(1.5ml)を加える。得られた混合物を出発物質が消失してエステルが生成するまで50℃に加熱する。

次の実施例は全般的に前述のプロセスに従う薬剤の製法を説明するものである。

実施例 II

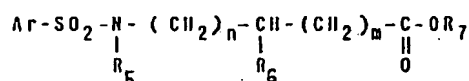
E-(5-クロロ-4-ニトロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド)カブロン酸のエチルエステル
の製造



酸 (3g) を無水エタノール (10ml) 中にて過塩素酸 (2ml) 存在下 50℃ で 48 時間反応により攪拌する (反応完了は薄層クロマトグラフィーによりチェックする)。媒質を冷却した後炭酸ナトリウムで中和し、エーテルで抽出した。該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物のシリカH上でのクロマトグラフィーによりベンゼン/酢酸エチル (4:1) 混合物で溶出した結果、ε-(5-クロロ-4-ニトロ-2-メトキシベンゼンスルホニルアミノ) カブロン酸のエチルエステルが 55% の収率で単離された。

薬剤 380, 486, 502 はこのプロセスに従い生成されたものである。その化学式については表 I を参照されたい。

式



r, n, m, R₅, R₆ 及び R₇ が前述の意味を表わす。

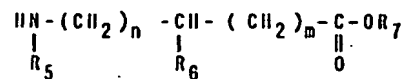
このプロセスは以下の手順で実施される。

最小量のジメチルホルムアミド (DMF) 又はヘキサメチルホスホリルアミド (HMPT) 中に溶解した酸溶液 (10⁻² モル) を磁気で攪拌しながら -15℃ に冷却する。次いで、アルキル部に 1 乃至 4 個の炭素原子を有しアミン部が第三アミンに由来する N-アルキルアミン例えば N-メチルモルホリン (1.1ml = 10⁻² モル) と、アルキルクロロホルメート (アルキル部に 1 乃至 4 個の炭素原子を有するもの) 例えばイソブチルクロロホルメート (1.3ml) とを前記溶液に順次添加した。5 分後、この媒質に最小量の DMF 中のアミノ-エステル (10⁻² モル) を注いだ。アミノ-エステル塩酸塩の場合は N-メチルモルホリン (1.1ml = 10⁻² モル) で中和するとよい。4 時間後、該反応混合物を

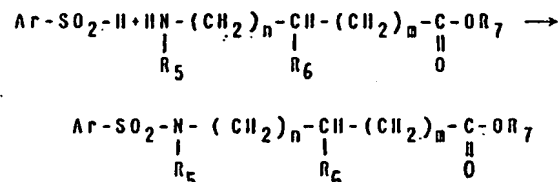
で示される薬剤及びこれに対応する新規化合物の第 3 の製法 (プロセス III/A) では、式



で示される適当な酸を出発材料とし、これを式



で示される適当なアミノエステルに、次の反応式



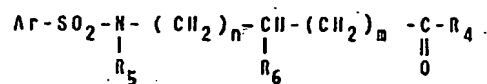
に従って反応させる。

薬剤を示す前記の式において、Ar, n, m, R₅, R₆ 及び R₇ は前述の定義に従う。

前記の式が新規化合物を示す場合は、Ar がベンゼン核を表わすとき該核は少なくとも 1 個の CF₃ 基で置換されているという条件の下に、A

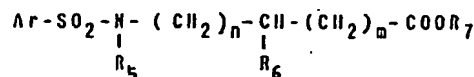
0℃ の重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウムの稀醇溶液に注いだ。生成物が沈殿する場合は結晶を水で洗浄し、酢酸エチル中に溶解した後、有機相を塩酸の如き希酸で洗浄して pH 値を 3 より小さくする。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を蒸発させ、残留物をクロマトグラフィーにかけた。

式



[式中 R₄ はヒドロキシ基を表わす]

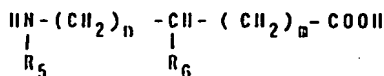
で示される薬剤及び新規化合物の第 1 の製法 (プロセス I/B) では、前述の式



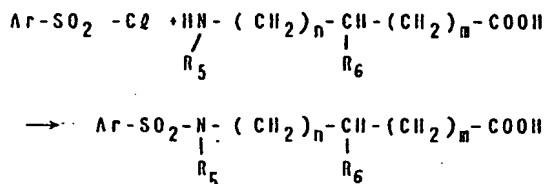
で示される生成物の第 2 の製法 (プロセス II/A) の場合と同様に、式



で示される適当な酸塩化物を、式



で示される適当なアミノ酸と、次の反応式



に従って反応させる。

次の実施例は全般的に前述のプロセスに従う薬剤の製法を説明するものである。

実施例 III

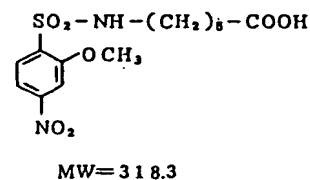
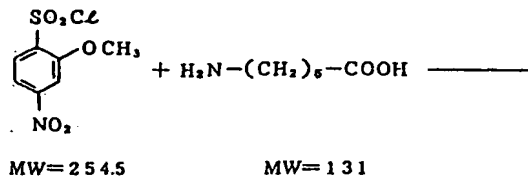
ε-(4-ニトロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド)カブロン酸の製造

cm)で洗浄し、酢酸エチルで抽出した(先ず 400 cm 使用して抽出しその後、100 cm ずつ使用して2回抽出した)。有機相をまとめ、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮した。生成物をメタノール中に溶解し、活性炭で脱色し、濃縮した後溶剤液としてトルエン/酢酸エチル/酢酸(80:20:2)を使用しシリカH上でクロマトグラフ操作を行った。

ε-(4-ニトロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド)カブロン酸を含む画分を濃縮し、この化合物を水/エタノール混合物中から再晶出させた(収率50%)。

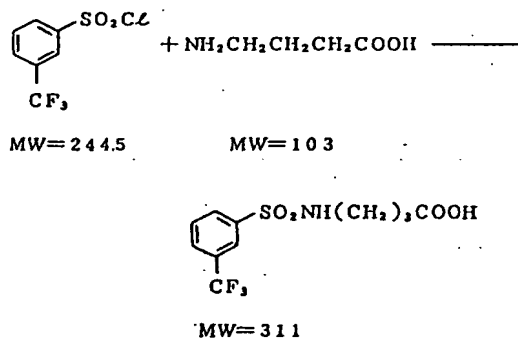
実施例 IV

4-(3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミノ)-酪酸の製造



ε-アミノカブロン酸(5×10^{-2} モル = 6.55 g)をピリジン(150 cm)に加え、磁気攪拌しながら水浴で約20℃に維持し、これに、2-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンクロリド(2×10^{-2} モル = 5.08 g)を少量ずつ添加した。

次いで該反応混合物を40℃に1時間加熱する。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を3%塩酸(200



ω-アミノ-酪酸(5×10^{-2} モル = 5.15 g)をピリジン(100 cm)に加え磁気攪拌しながら水浴で約20℃に維持し、これにトリフルオロメチル-ベンゼンスルホンクロリド(2×10^{-2} モル = 4.89 g)を一滴ずつ添加する。

次いで該反応混合物を40℃に1時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残留物を水 100 cm 中に集め、得

られた溶液に2N塩酸を加えてpHの値を2.3にする。

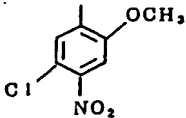
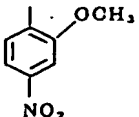
沈澱物を遠心分離機にかけ、乾燥した後ベンゼン中で再晶出させる（収率42％）。


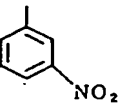
このプロセスにより生成された薬剤及び新規化合物を夫々表Ⅱ及び表Ⅱ'にまとめて示す。

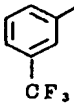

表

I

式 $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{OR}_7$ で示される薬剤の製造

n°	Ar	n+m+1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
387		3	H	130	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 352.75$	16
362	"	5	"	145	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 380.80$	17
504	"	7	"	126	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 408.86$	31
501	"	10	"	126	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 450.94$	72
660		3	"	135	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} = 318.30$	32
696	"	5	"	134	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} = 346.36$	50
661	"	10	"	121	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} = 416.49$	52

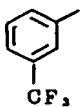

n°	A r	n + m + 1	R ₇	融 点 ℃	式 / MW	反応収率 (%)
548		3	H	145	$C_{10}H_{12}N_2O_6S = 288.28$	19
562	"	5	"	130	$C_{12}H_{16}N_2O_6S = 316.33$	35
564	"	10	"	104	$C_{17}H_{26}N_2O_6S = 386.47$	51
674		3	"	120	$C_{10}H_{12}N_2O_6S = 288.28$	42
675	"	5	"	115	$C_{12}H_{16}N_2O_6S = 316.33$	67
697	"	10	"	120	$C_{17}H_{26}N_2O_6S = 386.47$	72

n°	A r	n + m + 1	R ₇	融 点 ℃	式 / MW	反応収率 (%)
1 038		3	H	116	$C_{11}H_{12}F_3NO_4S = 311.29$	41
786		3	"	150	$C_9H_{12}N_2O_6S = 244.28$	38

表

II'

式 $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OR}_7$ で示される化合物の生成

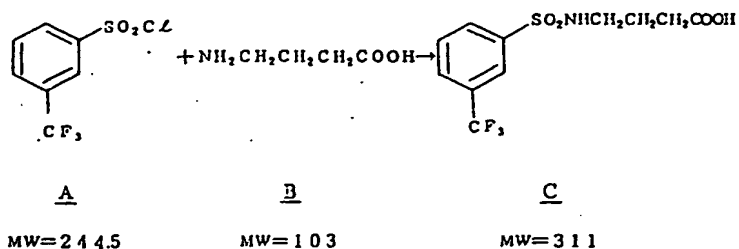
n°	Ar	n+m+1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
1038		3	H	116	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} = 311$	41
786		3	"	140	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 244.28$	38

実施例Ⅲで説明したプロセスの変形として、酸塩化物を、これに対して不活性であり且つ水に対して非混和性である有機溶媒、例えばクロロホルム、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、好ましくはエーテルに溶解して得た溶液を、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液の如き水溶液中のアミノ酸に注ぐ方法もある (HAC CHENSY, SWAN, JACS, 59, 1116 参照)。

次の実施例でこの製法を説明する。

実施例 V

化合物 n° 1038の製造



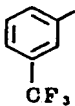
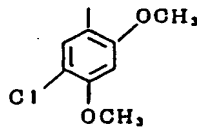
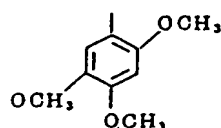
Nソーダ 30ml 中の 4-アミノ酪酸 1.545g (0.015 モル) に、30ml のエチルエーテルに 3.7g (0.015 モル) の 3-トリフルオロメチルベンゼンスルホンクロリドを溶解して生成した溶液を一滴ずつ、激しく攪拌しながら加えた。

4 時間攪拌した後、有機相を除去し、2 N 塩酸で水相の pH を 3 にした。形成された沈殿物の水を切り、Cl⁻ イオンが消滅するまで水で洗浄した後乾燥した。

このプロセスに従い生成された薬剤及び新規化合物は表Ⅲ及び表Ⅲ' に夫々記載されている。

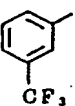
表

■

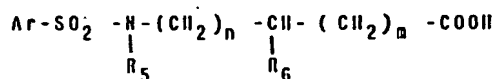
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
1 038		3	H	116	$C_{11}H_{12}F_3NO_4S = 311.29$	72
1 131	"	1	"	157	$C_9H_8F_3NO_4S = 283.24$	70
1 150		3	"	166	$C_{12}H_{10}ClNO_6S = 337.8$	65
1 151		3	"	177	$C_{12}H_{10}NO_7S = 321.36$	70
						72

表

■'

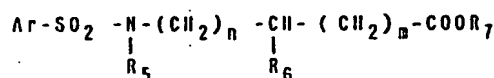
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
1 038		3	H	116	$C_{11}H_{12}F_3NO_4S = 311.29$	41
1 131	"	1	"	157	$C_9H_8F_3NO_4S = 283.24$	70
1 129	"	5	"	96	$C_{13}H_{16}F_3NO_4S = 339.35$	90

式



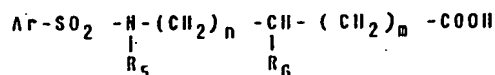
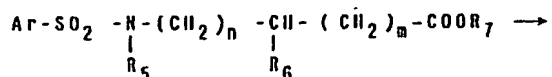
で示される本発明による薬剤及び新規化合物の第2の製法(プロセスII B)では、

— 第1段階で、式



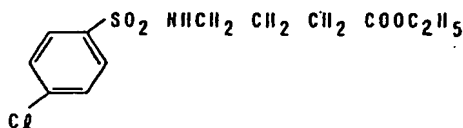
で示される薬剤及び新規化合物を合成するための前述の2つのプロセスI A又はII Aのいずれかに従い、所望の酸のエステルを生成し、

— 第2段階で、切られたエステルを、次の反応式



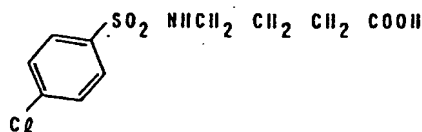
実施例 VI

化合物 N° 774 の製造



A 743

HW-305.5



B

HW-277.5

2 N ソーダ (400 ml) とエタノール 300 ml との混合物にエステル A (120 g) を懸濁させた。

磁気攪拌しながら室温で一晩放置した後、真空下で該反応媒質を蒸発させて乾燥状態にし、残留物を再度 200 ml の水中に導入し、2 N 塩酸を添加

に従い、対応する酸に加水分解する。

このプロセスを実施する場合は次の手順で作業を行う。

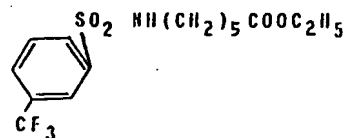
対応アルコールが1乃至4個の炭素原子を有するようなアルコール媒質中の1 N - 5 N のアルカリ金属塩基又はアルカリ土類金属塩基、好ましくは1 N - 5 N エタノールソーダ、より特定的には2 N エタノールソーダ (50 ml) に 10^{-2} モルのエステルを加え、室温で12時間磁気攪拌する。2 N - 10 N 濃塩酸の如き酸を用い冷浴内で該反応媒質を中和し、pH を3より小さくした後、酢酸エチルなど水に対して非混和性の有機溶媒で抽出する。該有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮する。

次の実施例は全般的に前述の方法に従う本発明の薬剤及び新規化合物の製法を説明するものである。

して pH を3にした。沈澱物の水を切り、 Cl^- イオンが消滅するまで水で洗浄した後真空下で乾燥した。収率は86%であった。

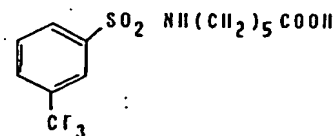
実施例 VI

6-(3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-ヘキサン酸の製造



A

HW-367.3



B

HW-339.3

2 N 水酸化ナトリウム (20 ml) とエタノール

(10ml)との混合物中にエステルA (2×10^{-2} モル - 7.35g)を懸濁させる。

室温で攪拌しながら一晩放置した後、該反応媒質を真空下で蒸発させ乾燥状態にする。

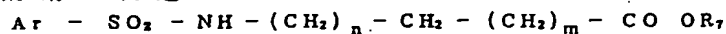
残留物を30mlの水に集め、2N塩酸を添加してpHを8にする。沈澱物を乾燥し、 Cl^- イオンが消滅するまで水で洗浄した後、真空下で乾燥する(収率80%)。

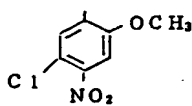
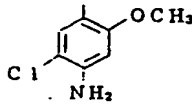

この方法で生成した薬剤及び新規化合物を夫々表IV及び表IV'に示した。


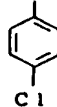

表

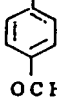


IV


次式の薬剤の製造



n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率(%)
387		3	H	130	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 352.75$	99
789	"	4	"	95	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 366.79$	95
362	"	5	"	145	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S} = 380.80$	96
854		4	"	128	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} = 332.78$	85
738		3	"	90	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} = 243.29$	99
751	"	5	"	121	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S} = 271.34$	99
767	"	10	"	95	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S} = 341.48$	95

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率 (%)
740		3	H	135	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ S = 257.32	94
753	"	5	"	111	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S = 285.37	87
769	"	10	"	90	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄ S = 355.50	95
744		3	"	134	C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₄ S = 277.74	97
757	"	5	"	130	C ₁₂ H ₁₆ ClNO ₄ S = 305.79	95
771	"	10	"	126	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₄ S = 375.93	89
1129		5	"	96	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO ₄ S = 339.35	80

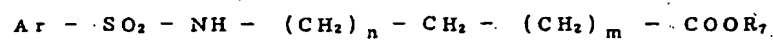
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率 (%)
742		3	H	110	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅ S = 273.32	99
755	"	5	"	89	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅ S = 301.37	96
770	"	10	"	98	C ₁₈ H ₂₉ NO ₅ S = 371.50	96
746		3	"	135	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ O ₆ S = 322.74	91
759	"	5	"	119	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ S = 350.79	99
792	"	10	"	115	C ₁₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₆ S = 420.93	86
800		5	"	112	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ S ₂ = 277.37	80
823	"	10	"	91	C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ S ₂ = 347.51	90

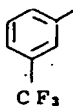


n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (°C)	式/MW	反応収率 (%)
786		3	H	140	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S = 244.28	85
804	"	5	"	124	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S = 272.33	82
824	"	10	"	110	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S = 342.47	91

表

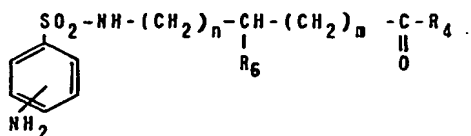
IV'

次式の化合物の製法

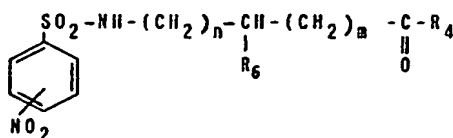


n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (°C)	式/MW	反応収率 (%)
1129		5	H	96	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO ₄ S = 339.35	80
800		5	"	112	C ₁₀ H ₁₂ NO ₄ S ₂ = 277.37	80
823	"	10	"	91	C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ S ₂ = 347.51	90
786		3	H	140	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S = 244.28	85
804	"	5	"	124	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S = 272.33	82
824	"	10	"	110	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S = 342.47	91

次式



〔式中 R_4 はヒドロキシ基または基 OR_7 を表わしており、 R_7 は1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基である〕を有する本発明の薬剤の製法は、出発物質として次式



の薬剤を用い、これに接触水素化を行うことから成る。

実際的な観点から酢酸エチル溶液中に上記式のエステルまたは酸を入れ、これをパラジウム担持木炭（触媒）の存在下水素雰囲気下で触媒により攪拌する。触媒の量は出発薬剤が酸である場合 5

酸（1.4g）の溶液を 5% のパラジウム担持木炭（120mg）の存在下水素雰囲気下で触媒により攪拌する。4 時間後水素吸収が終了したら、触媒をろ過し、母液を減圧下で濃縮する。純粋な ϵ - (4-アミノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド) カプロン酸を 98% の収率で得る。

下記の表 V に集めた薬剤は、この調製方法により製造したものである。

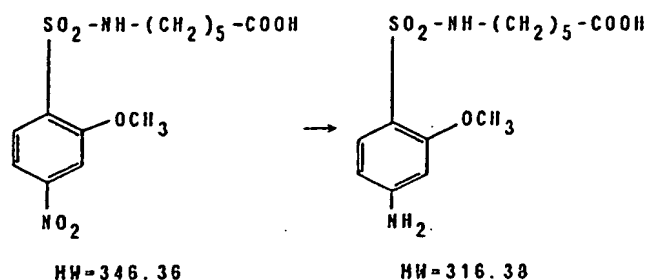
% であり、エステルするとき 10% である。4 時間後水素吸収を終了し、触媒をろ過し、母液を減圧下で濃縮する。

次の実施例は本発明による薬剤調製方法を示しており、しかしてこれは一般的に前記手順によるものである。

実施例 VI

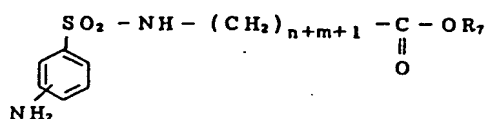
ϵ - (4-アミノ-2-メトキシベンゼンスルホン

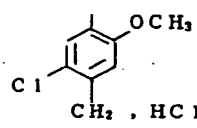
アミド) カプロン酸の製造

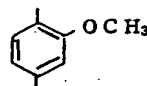



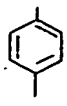

酢酸エチル (150ml) 溶液中の ϵ - (4-ニトロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド) カプロン

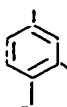
表 V 次式の化合物の製造



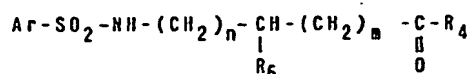
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率(%)
484	 CH ₂ , HCl	3	C ₂ H ₅	137	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₅ S = 387.28	84
748	"	3	H	127	C ₁₁ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S = 322.78	77
788	" , TsOH	4	C ₂ H ₅	164	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₆ S ₂ = 537.07	92
469	" , HCl	5	"	133	C ₁₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₅ S = 415.34	83
763	"	5	H	92	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S = 350.83	94
730	" , TsOH	7	C ₂ H ₅	124	C ₂₄ H ₃₅ ClN ₂ O ₆ S ₂ = 579.11	61
503	"	10	"	132	C ₂₇ H ₄₁ ClN ₂ O ₆ S ₂ = 621.21	66
805	"	10	H	100	C ₁₈ H ₂₈ ClN ₂ O ₅ S = 420.97	90

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率(%)
656	 NH ₂ , TsOH	3	C ₂ H ₅	187	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂ = 487.78	98
612	"	5	"	188	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₆ S ₂ = 516.63	57
694	"	5	H	116	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₅ S = 316.38	100
627	"	10	C ₂ H ₅	80	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₅ S = 414.57	100
668	"	10	H	105	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₅ S = 386.51	94
624	 NH ₂ , TsOH	3	C ₂ H ₅	158	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ = 458.55	99
609	"	5	"	86	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ S = 314.40	96
665	"	5	H	131	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S = 286.35	97
626	"	10	C ₂ H ₅	85	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₄ S = 384.54	100

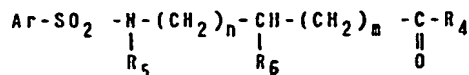
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (°C)	式/MW	反応収率 (%)
667	 NH ₂ , TsOH	10	H	118	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄ S = 356.49	88
680	 NH ₂	3	"	99	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S = 258.30	100
693	" , TsOH	3	C ₂ H ₅	144	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ = 458.55	97
681	"	5	H	86	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S = 286.35	100
682	" , TsOH	5	C ₂ H ₅	109	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₇ S ₂ = 486.61	93
683	"	10	"	56	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₄ S = 384.54	96
695	"	10	H	105	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄ S = 356.49	99

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (°C)	式/MW	反応収率 (%)
747	 Cl, TsOH	3	C ₂ H ₅	174	C ₁₉ H ₂₅ ClN ₂ O ₇ S ₂ = 493.01	57
785	"	3	H	71	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S = 292.75	89
760	" , TsOH	5	C ₂ H ₅	147	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₇ S ₂ = 521.07	79
761	"	5	H	83	C ₁₂ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S = 320.81	80
773	" , TsOH	10	C ₂ H ₅	138	C ₂₆ H ₃₉ ClN ₂ O ₇ S ₂ = 591.20	80

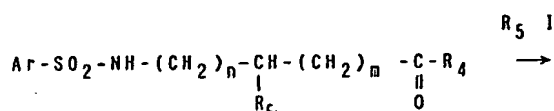
次式



の化合物から次式



の薬剤及び新規化合物を調製する方法について説明する。上式中において、基 R_4 は OH 又は 1 乃至 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基を表わしている。但し、新規化合物の場合は、 Ar がベンゼン核を表わすとき、このベンゼン核は少なくとも一個の CF_3 基により置換されているものである。この製法は、ヨウ化アルキル R_5 I の如きアルキルハロゲン化物を、次式



テルを用いて水性相を抽出する。

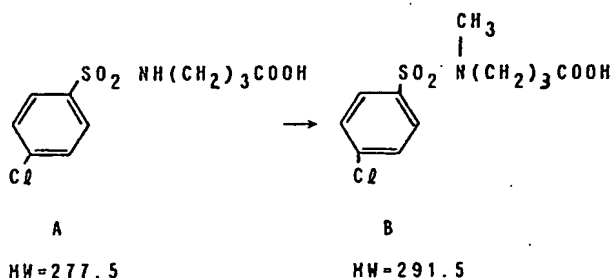
次に水性相を無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸）、好ましくは塩酸の添加により $\text{pH} \leq 3$ にした。

沈殿物を取り出し、適当な有機又は水性溶媒で再結晶させた。

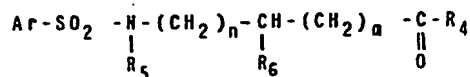
次の実施例は薬剤調製方法を示しており、しかしこれは、一般的に前記手順によるものである。

実施例 IX

化合物 n° 1045 の製造



N 水酸化ナトリウム溶液 55 ml 中の 6.2 g (2.23 $\times 10^{-2}$ モル) の生成物 A に、8 g のヨウ化メチル



に従って反応させることから成る。

実際的な観点から手順は次の通りである。

スルホニルアミノ酸 (1mM) を過剰の強い水性塩基（苛性ソーダ、苛性カリ）の添加により溶解させる。使用されるアルキル化剤は、アルキル又はアラルキルハロゲン化物（ハロゲン化物は塩化物、臭化物又はヨウ化物である）又はアルキル硫酸塩（ジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩）でよい。

このアルキル化剤を低温中で一滴ずつ添加し、もし必要なら反応の pH を 10 以上又は 10 に等しい値に維持する。

60℃ から 100℃ の間の温度で 3 乃至 24 時間（この時間は前記アルキル化剤に左右される）反応媒質を加熱し、冷却後非混和性溶媒（エーテル、TMF、ベンゼン、酢酸エチル）、好ましくはエー

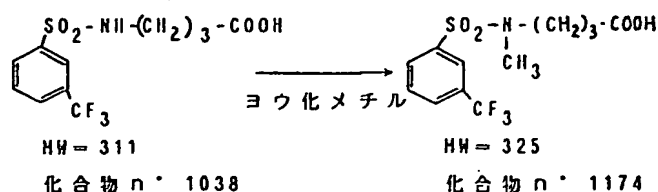
テルを攪拌しながら一滴ずつ添加した。

反応混合物を、5 時間 80℃ に加熱した。冷却後水性相をエーテルで抽出した。有機相を除去し、次に水性相を 2 N 塩酸で $\text{pH} 3$ にした。得られた沈殿物を取り出し、水で洗い、次に乾燥させた。ベンゼン 1 : シクロヘキサン 1 の混合物から再結晶させた後、5.85 g の結晶（融点 121℃）を得た（収率 90%）。

このアルキル化法を他のスルホンアミド酸に適応し、特に化合物 n° 1044 : 4-(N-メチル-3'-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド)酪酸の製造を可能にした。

実施例 X

4-(3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)-酪酸（化合物 n° 1038）のメチル化



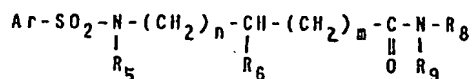
4 g のヨウ化メチルを30 ml の水酸化ナトリウム N 中の 3.1 g の4-(3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ) - 酪酸 (1×10^{-2} モル) に攪拌しながら一滴ずつ加えた。

反応混合物を4時間80℃にした。冷却後水性相をエーテルで抽出する。有機相を除去する。次に水性相を2 N 塩酸で pH 3 にする。

沈澱物を遠心分離機にかけ、水で洗い、乾燥させる。

得られた化合物 (化合物 n° 1174) の融点は115℃であり、収率は80%である。

次式



の薬剤及び新規化合物を、次式

に従って適当なアミンを酸塩化物と反応させることとから成る。

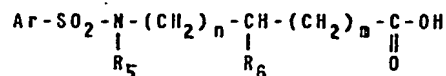
実際の観点から操作は次の通りである。

酸を無水ベンゼンに溶解させ、過剰量の塩化チオニルを添加する。還流後反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣を再び適当なアミンで取り出した。40℃と60℃の間で加熱した後反応混合物を再び酢酸エチルで取り出した。有機相を2 N 塩酸で、次に水で、その次に炭酸ナトリウム溶液で洗浄後、蒸発させると、アミドに対応する結晶残渣を得る。

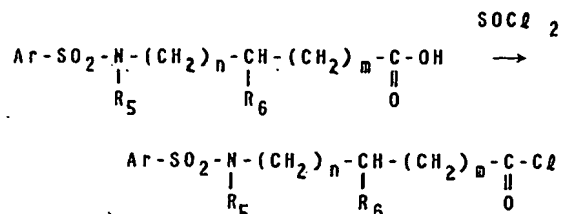
次の実施例は本発明による調製方法を示しており、一般的に前記手順によるものである。

実施例 XI

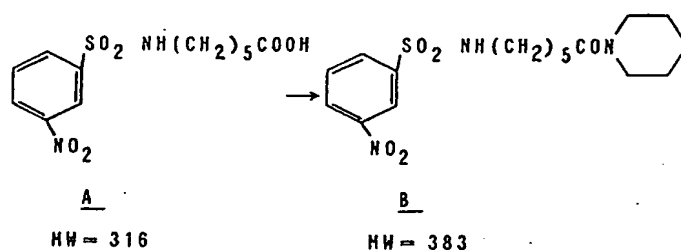
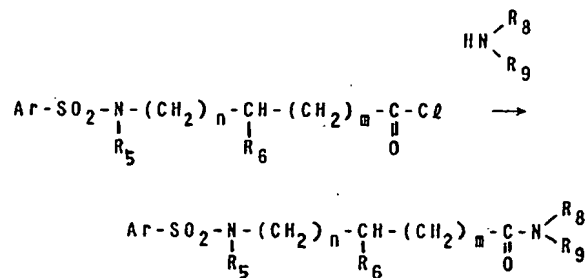
化合物 n° 1031 の製造



の化合物から製造する方法について述べる (上式中 R_5 、 R_6 、 R_8 、および R_9 は前述の意味を有する)。この方法は、次式



に従って酸と塩化チオニルを反応させることと、次に、次の反応式



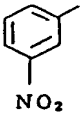

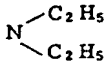


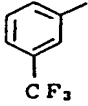

20 ml の無水ベンゼン中の 3.16 g (0.01 モル) の酸 A に 0.85 ml (1.43 g 即ち 0.012 モル) の蒸溜した塩化チオニルを添加する。反応媒質を、5時間60℃にした。真空中で蒸発させ乾燥させた後残渣を10 ml のベンゼンに取り出し、次に10 ml の蒸溜したばかりのピペリジンを一滴ずつ添加した。次に反応媒質を、2時間70℃にし、次に真空中で蒸発乾固させた。残渣を150 ml の酢酸エチルに溶解させた。得られた有機相を水で、次に N 塩酸で、次に水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。蒸発により得られた結晶をベンゼンから再結晶した (3 g ; 収率 : 78%)。

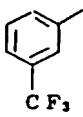

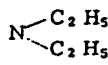




薬剤としての新規化合物を実施例 XI の場合と同様な製法に従って製造し、次の表 VI に集めた。

この場合本発明による薬剤はすべて新しい化合物である。

表

VI

n°	Ar	n + m + 1	R ₄	MP (°C)	式 / MW	反応収率 (%)
1029		5		103	$C_{12}H_{17}N_3O_5S = 315.36$	48
1030	"	5		54	$C_{16}H_{25}N_3O_5S = 371.47$	54
1031	"	5		80	$C_{17}H_{25}N_3O_5S = 383.48$	78
1032	"	5		80	$C_{16}H_{23}N_3O_6S = 385.45$	52
1130		5		102	$C_{18}H_{25}F_2N_2O_3S = 406.48$	73

n°	Ar	n + m + 1	R ₄	MP(°C)	式/MW	反応収率(%)
1168		5		120	C ₁₇ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ S = 408.45	70
1170	"	5		66	C ₁₇ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₃ S = 394.45	72
1171	"	5		104	C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃ S = 338.36	66
1176	"	3		91	C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S = 380.39	70
1177	"	3		95	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ S = 378.48	72
1178	"	3		108	C ₁₁ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S = 319.30	60

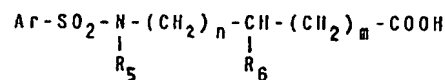
本発明に係る前記化合物は生理的に許容され得るその塩と同様に、一群の有用な薬理及び治療性を有する薬剤の製造のために、活性物質として使用できる。

本発明による化合物の生理的に許容され得る塩の中で特に好ましいものとして、次のものがあげられる。

酸から作られた塩に関しては、アルカリ又はアルカリ土類塩又はメグルメイト (meglumate)、アセグルメイト (aceglumate) のような有機塩基の塩があげられ、陰イオンに関しては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシレート (トルエンスルホン酸塩)、酒石酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、琥珀酸塩、ピルビン酸塩、フェノキシ酢酸塩、及びクロフィレートがあげられる。

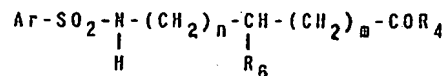
本発明による薬剤の塩は

(1) 次式

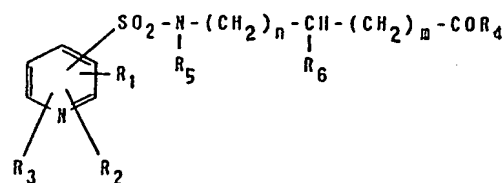


の化合物中のカルボキシル基-COOHの塩化 (salification) により作られた塩か

(2) 或いは次式



の化合物中のNH基と塩基の塩形成により作られた塩か (3) 或いは次式

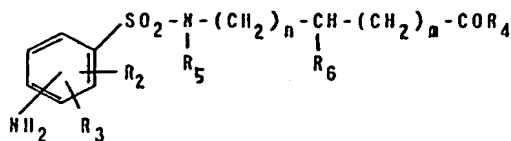


の化合物中の基



の塩化により作られた塩か

(4) 或いは次式



の化合物中の芳香核の置換アミノ基の塩化により該化合物から作られた塩である。

最初の場合、塩化されていない化合物と等モル量の塩基とをそれ自身公知の方法で反応させることにより該化合物を塩に変える。

第二の場合、塩化されていない化合物と等モル量の塩基とをそれ自身公知の方法で反応させることにより塩に変える。

第三及び第四の場合塩化されていない化合物と等モル量の酸とをそれ自身公知の方法で反応させることにより塩に変える。

本発明による薬剤は脂肪血症疾患の分野で顕著な効果を奏するものである。

はより低い程度で)特に明確な高脂肪血症になった。

この高脂肪血症において、本発明の活性物質の投与により得られた効果を観察した。

テストは次のようにおこなった。

ラットを18時間絶食させ、次に 200mg/kg の割合で10%水溶液としてトリトンを静脈内投与し、同時に 250mg/kg の本発明の化合物を経口投与し、6時間及び/又は24時間後、従来の方法で血液検査(blood assay)をおこなった。

これらのテストの結果を表VIに示す。

この結果は、高脂肪血症を惹起するトリトンのみを投与した対照(コントロール)群の脂質の量を基準として、本発明の化合物の投与による該脂質の量の減少率(%)で表わし、この減少率は、

— 総コレステロール

— 総脂質

脂質調節活性

1. トリトンテスト

最初の一連の実験では、次の手順によるトリトン(TRITON)の投与によりひき起こした高脂肪血症に対する本発明化合物の効果をテストした。

このテストは、1群当たり5匹の体重が 150g乃至 175g のウィスター系(WISTAR)雄のラットを用いておこなった。

テスト化合物は、250mg/kg に対応する量で、体重 100g 当たり1%の割合で 3%のトラガカントゴム水溶液の形態で経口投与した。

これらのテストをおこなうため、トリトン(TRITON W.R.)という名称で ROHH and HAAS 社から市販されている物質により動物に高脂肪血症を惹起した。

絶食させたラットにトリトンを静脈内注射したところ、トリグリセリドに関し(全脂質に関して

— トリグリセリド

に関して算出して表VIに示した。

テストした化合物の中で、脂質調節に関して特に顕著な薬理学的効果を奏する生成物は、次の群に属するものである。

B₁・E₁・E₂・G₁・G₂・H₁・H₂・
K・L・M・N・S₁・S₂・T・Y・Z

表Ⅳ： 脂質調整活性

	減少率(％：トリトン対照群基準)		
	全コレステロール	全脂質	トリグリセリド
362	-10	-39	-88
380	-19	-31	-86
387	(*)	-39	-90
469	-3	-30	-28
472		-9	
484		-41	
486		-66	-21
501	-24	-17	-18
502	-16	-45	-32
503		-26	-18
504	-45		
505		-48	-17
508	-8	-17	
562		-6	
563	-8	-27	
564		-37	-15
608	-19	-15	
609	-40		-2
610	-20	-2	
611	-29	-15	
612	-1	-48	-13
624	-18		
625			-5
626	-18		
656	-14	-3	-29
660	-42	-36	-90

* 数値のないところは効果が零であるか、或いは対照群がトリトン投与に対して正常に反応しなかつた(脂質が増加しなかつた)ことを意味する。

表Ⅴ 好ましい薬剤

化合物 番号	脂質調整 効果の度合	化合物 番号	脂質調整 効果の度合
362	+	679	+++
380	+	680	+
387	+	681	+++
503		682	+
563	+	683	+
612		693	+
660	+++	694	++
661	+	696	++++
667	+	697	++
668	++++	728	++
675	+++	786	+
676			

	減少率(％：トリトン対照群基準)		
	全コレステロール	全脂質	トリグリセリド
661	-37		-86
665	-15	-30	-20
666		-20	
667	-7	-45	
668	-27	-20	-29
675	-19	-45	-27
676	-10	-43	-24
679	-30	-61	-34
680		-46	-16
681	-32	-51	-33
682		-22	-34
683		-19	-52
693	-31	-18	-45
694	-32	-31	-65
695	-24	-20	-27
696	-56	-46	-59
697	-46	-35	-50
728		-32	-53
729			-17
730			-10
786	-36	-24	-17
800	-13	-33	-5
823	-41	-25	

2. アテローム性動脈硬化症誘発性食餌

第二の一連の実験では本発明のある化合物の活性を、長期間アテローム性動脈硬化症誘発性食餌が与えられた動物でテストした。

テストは体重が約 160g 乃至 180g のウィスター系ラットでおこなった。

番号UAR A03 と表示され、Villemoisson-sur-Orge, FranceのNational Nutrition plantから送られてくるコレステロール(0.5%)とコール酸(0.5%)に富む食餌を動物に与えた。

15日間アテローム性動脈硬化症誘発性食餌を与えた後、さらに動物にアテローム性動脈硬化症誘発性食餌を与え続けながら、動物にオリーブ油溶液で Sterogyl 25H の名前で市販されている 250,000iu/kg のビタミンD₂を4日間経口投与した。

前記の障害誘発剤の投与終了後に、4週間にわ

たつて本発明の化合物を投与した。

テストの最後に、全ての動物に対し、総コレステロール、高密度リポ蛋白質（HDL）コレステロール、低密度リポ蛋白質（LDL）コレステロール、及びトリグリセリドに関する生化学的検査をおこなった。

解剖及び組織学的研究

テストの最後に、全ての生存する動物を殺し、様々な器官特に大動脈を組織学的研究のため摘出した。2つの基準、即ちアテローム性動脈硬化症部位の数と病変の重症度とを検査した。

このテストでは、評価の計算を次の方法でおこなった。

— 病変の重症度に関しては、病変がない場合の0から、最もひどい病変に対する5+までの数値で評価し、またこの評価は変化の各型と関係がある（層間スペースの増加、弾性板の断絶、弾性板

の厚化、カルシウム沈着、ムコ多糖体沈着）；次に動物バッチごとに全ての結果を加算した。

— アテローム性動脈硬化症部位の数に関しては、この部位を数え、動物のバッチごとに得られた全ての数を加算することにより、合計値を出した。

次に対照食餌を基準として、本発明の化合物投与時の減少率（%）とスコアとを計算し、即ち、クロフィブレードの活性強度1に対するテスト化合物の活性強度の相対値を計算した。

表IXは、生化学的検査の詳細な結果を次の数値で示す。

a) 対照食餌を基準とした減少率（%）

b) 基準化合物であるクロフィブレードの場合の値を1とした場合の各試料のスコア

表Xは、肉眼による検査の結果を次の数値で示す。

a) 障害を負った動物の減少率（%）

b) 基準クロフィブレードのスコアを1とした場合における各試料のスコア

表XIは病変の重症度、及びアテローム性動脈硬化症部位の数に関する組織学的方法による微視的観察結果を示す。

表Ⅹ 生化学的検査

バッチ	コレステロール _T		コレステロール _{HDL}		コレステロール _{LDL}		トリグリセリド	
	%	スコア	%	スコア	%	スコア	%	スコア
TEM-食事								
クロフィブレード	-48.75	1.00	+104.17	1.00	-55.37	1.00	-24.14	1.00
679	-53.13	1.09	+58.33	0.56	-60.14	1.09	0	0
786	-54.22	1.11	-20.83	—	-57.07	1.03	-17.24	0.71
1038	-51.88	1.06	+83.33	0.80	-58.26	1.05	-20.69	0.86

表Ⅹ 肉眼検査

バッチ	影響を受けた動物		
	%	減少率(%)	スコア
		TEM-食餌	クロフィブレード
TEM-TEM	0	—	—
TEM-食餌	100	—	—
クロフィブレード	81.82	18.18	1.00
679	92.86	7.14	0.39
786	93.33	6.67	0.37
1038	66.67	33.33	1.83

表Ⅱ 顕微鏡的観察

パッチ	%	組織学的検査		%	アテローム性動脈硬化部位の数	
		減少率(%)	スコア		減少率(%)	スコア
		TEM-食事	クロフィプレート		TEM-食事	クロフィプレート
TEM-TEM		—	—		—	—
TEM-食事	132	—	—	160	—	—
クロフィプレート	49	62.83	1.00	72	54.93	1.00
679	79	39.97	0.64	82	48.57	0.88
786(*)						
1038	44	66.31	1.06	35	78.18	1.42

(*) 組織学的観点からは検査せず

毒 性

急性毒性は、「致死量50」(LD₅₀)により、
即ち、動物の50%を死に至らせる量により、表わす。

	組	価
<u>ラット</u>		
LD ₅₀	13	15.5
LD ₀	5	5
LD ₁₀₀	20	> 20
<u>マウス</u>		
LD ₅₀	6	6.6
LD ₀	4	5
LD ₁₀₀	9	9

その結果、化合物n° 1038は毒性を示さないことが判った。

本発明の薬剤は、脂質代謝のある種の疾患の治療活性成分として有利に使用できる。

本発明の薬剤には実質的に毒性がない。

活性量(奏効量)/毒性量の比率は、同じ治療特性を有する公知の物質の該比と比べると、本発

明の薬剤の方がはるかにすぐれている。

このテストをマウスでおこない、本発明の化合物を腹腔内に投与した。

実施したテストは本活性物質のLD₅₀は非常に高いことを示した。テスト結果は次の物質に対し次のようであった。

362:「致死量50」(mg/kg) = 1,760

387: " " " = 3,070

502: " " " = 3,070

665: " " " > 6,400

675: " " " = 930

676: " " " > 6,400

729: " " " > 6,400

化合物n° 1038の毒性の研究をラット及びマウスでおこない、この化合物を経口投与した。

LD₅₀、LD₀及びLD₁₀₀に関する結果(g/kgで表わす)を次の表にまとめた。

明の薬剤の方がはるかにすぐれている。

たとえば、化合物n° 1038を約1ヶ月間、150、500及び1000mg/kgの割合で投与することからなる亜急性毒性テストの結果は、この化合物の治療指数が非常に満足すべきものであることを示している。

式(1)の化合物により構成された活性物質以外に、本発明の薬剤は上記の活性物質と共に使用(適合)し得る他の活性物質を含み得る。例えば本発明の薬剤の一部である前記化合物は、1,1-ジメチルピグアニド又は1-ブチルピグアニドのようなピグアニド型の脂質調整剤と、或いはニコチン酸から誘導される脂質調整剤と一緒に使用し得る。

本発明のこれらの薬剤では、活性物質は、使用、保存、等を容易にし改良するために必要な程度にまで従来の賦形剤及びアジュバンドと併用できる。

特に、この活性物質は、投与形態に応じて投与

を一層容易にするために固体又は液体賦形剤と混合して使用できる。

薬剤の活性と、個々の場合においてそのとき用いられた治療法とを考慮に入れると、本発明の薬剤は、好ましくは活性物質が塩の形である場合、非経口的に投与され得る。このためには、本発明の薬剤は、注射用無菌溶液の形態あるいは殺菌可能な溶液の形態で提供され、後者の溶液は必要に応じてすぐに注射液に調製できるものである。これらの溶液は前記化合物のいずれかを含む生理的水溶液、特に生理食塩水又はグルコース含有等張液の形に調製できる。ただしこれらの具体例は、注射可能な等張液を調製するため使用され得る生理学的に許容しうる生成物の定義に対し何ら限定の意味を有するものではない。

本発明の薬剤は、他の投与方法により、特に坐剤として又は経口投与することもできる。経口投

与する場合には、この薬剤は種々の剤形で使用できる。例えば錠剤、粒衣剤、カプセル、ゼラチン状カプセル、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ、又は局所投与では例えばクリーム、ボマード、ローション、ゼリー等の形で使用できる。

非経口投与用薬剤の場合には、患者の体重1kgにつき投与されるべき前記化合物（すなわち前記活性成分）の量は約0.5mgから25mgである。

経口投与の場合の投与量（体重1kg当り）は約10mgから500mg、好ましくは50mgから250mgである。

局所投与の場合には、前記生成物を1乃至20%含む製剤が使用され得る。

出願人 デ・エル・オ・パ・イ・セ（ソシエテ
シビル）
代理人 弁理士 川口 義雄
代理人 弁理士 中村 至

第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 333/34		7822-4C
// A 61 K 31/18	ADN	
31/195	ABX	
31/215		
31/38		
31/44		
31/445		
31/535		

優先権主張 ②1981年6月16日③フランス(FR)④81 11859
 ⑦発明者 ドミニク・オリエロ フランス国、34000・モンペリエ、アヴニユ・ドウ・ラ・
 ジュステイス、レジダンス・デ・ファキユルテ（番地なし）

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.